

Аюпов Р.Х., Акберова Н.И., Тарасов Д.С. Взаимодействие производного пиридоксина с активным центром ацетилхолинэстеразы // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2012. – Т. 154, кн. 2. – С. 234–246.

УДК 577+57.012

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНОГО ПИРИДОКСИНА С АКТИВНЫМ ЦЕНТРОМ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

*Р.Х. Аюпов, Н.И. Акберова, Д.С. Тарасов*

### Аннотация

Выявление механизма взаимодействия ферментов с лигандами в активном центре необходимо для эффективного поиска новых лекарственных средств и целенаправленного изменения существующих. В настоящей работе было проведено компьютерное моделирование реакции между производным пиридоксина и каталитической триадой активного центра ацетилхолинэстеразы для выяснения роли сайтов активного центра при взаимодействии с ингибитором. Изучено влияние на реакцию взаимодействия следующих сайтов активного центра: периферийный анионный сайт, анионный сайт, оксианионная дыра, омега-петля, ацильный карман. Моделирование проводилось в программе PC GAMESS методом AM1, в качестве координаты реакции было выбрано расстояние между углеродом карбамоилированного фрагмента производного пиридоксина и кислородом гидроксильной группы аминокислотного остатка серина Ser203 каталитической триады, изменение координат происходило с шагом 0.2 Å. Наибольшее и наименьшее значения энергетических пиков равны 54.24 и 45.52 ккаль/моль соответственно. При моделировании контрольной реакции каталитической триады с производным пиридоксина без окружения энергетический пик составил 49.12 ккаль/моль. Полученные значения энергетических барьеров велики, что, возможно, связано с тем, что при моделировании реакции учитывалось влияние отдельных частей активного центра, а не всего фермента.

**Ключевые слова:** молекулярное моделирование, ацетилхолинэстераза (АХЭ), производные пиридоксина, ингибиторы АХЭ.

### Summary

*R.Kh. Ayupov, N.I. Akberova, D.S. Tarasov.* The Interaction of a Pyridoxine Derivative with the Active Site of Acetylcholinesterase.

Revealing the mechanism of interaction of enzymes with ligands at the active site is necessary for efficient search of new drugs and targeted modification of the existing ones. Computer simulation of the reaction between a pyridoxine derivative and a catalytic triad of the acetylcholinesterase (AChE) active center was carried out to understand the role of the active center sites during the interaction with the inhibitor. The effects of the following active center sites on the reaction were studied: peripheral anionic site, anionic site, oxyanion hole, omega loop, and acyl pocket. The simulation was performed using the PC GAMESS program by AM1 method. The distance between the carbon of the pyridoxine derivative carbamoyl

fragment and the oxygen of the hydroxyl group of the catalytic triad serine amino acid residue (Ser203) was chosen as the reaction coordinate. The coordinates changed with a step of 0.2 Å. The maximum and minimum values of the energy peaks were 54.24 and 45.52 kcal/mol respectively. When modeling the control reaction of the catalytic triad with the pyridoxine derivative without amino acid surroundings, the energy peak was 49.12 kcal/mol. The obtained values of the energy barriers were large, perhaps due to the fact that the reaction simulation took into account the influence of the separate parts of the active center rather than the whole enzyme.

**Key words:** molecular modeling, acetylcholinesterase (AChE), pyridoxine derivatives, inhibitors of AChE.

### Литература

1. *Ekström F., Hörnberg A., Artursson E., Hammarström L.-G., Schneider G., Pang Y.-P.* Structure of HI-6NSarin-Acetylcholinesterase Determined by X-Ray Crystallography and Molecular Dynamics Simulation: Reactivator Mechanism and Design // *PLoS ONE*. – 2009. – V. 4, No 6. – C. 1–19.
2. *Cummings J.L., Vinters H.V., Cole G.M., Khachaturian Z.S.* Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities // *Neurology*. – 1998. – V. 51, Suppl. 1. – P. S2–S17.
3. *Giacobini E.* Cholinesterases and cholinesterase inhibitors. – Abingdon, UK: Informa Health Care, 2000. – 270 p.
4. *Giacobini E.* Selective inhibitors of butyrylcholinesterase: a valid alternative for therapy of Alzheimer's disease? // *Drugs Aging*. – 2001. – V. 18, No 12. – P. 891–898.
5. *Giacobini E.* Cholinesterases: new roles in brain function and in Alzheimer's disease // *Neurochem. Res.* – 2003. – V. 28, No 3–4. – P. 515–522.
6. *Giacobini E.* Cholinergic function and Alzheimer's disease // *Int. J. Geriatr. Psychiatr.* – 2003. – V. 18, Suppl. 1. – P. S1–S5.
7. *Giacobini E.* Butyrylcholinesterase, its function and inhibitors. – London; N. Y.: Martin Dunitz Pub., 2003. – 181 p.
8. *Giacobini E.* Cholinesterase inhibitors: new roles and therapeutic alternatives // *Pharmacol. Res.* – 2004. – V. 50, No 4. – P. 433–440.
9. *Giacobini E., Spiegel R., Enz A., Veroff A.E., Cutler N.R.* Inhibition of acetyl- and butyryl-cholinesterase in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease by rivastigmine: correlation with cognitive benefit // *J. Neural Transm.* – 2002. – V. 109, No 7–8. – P. 1053–1065.
10. *Махаева Г.Ф., Фетисов В.И., Соколов В.Б., Янковская В.Л., Горева Т.В., Малыгин В.В., Безноско Б.К., Галенко Т.Г., Коломиец А.Ф., Мартынов И.В.* Взаимодействие диалкил(а-карбометокси-б,б,б-трифторэтил)фосфатов с эстеразами млекопитающих // *Биоорг. химия*. – 1987. – Т. 13, № 1. – С. 33–37.
11. *Radchenko E.V., Makhaeva G.F., Malygin V.V., Sokolov V.B., Palyulin V.A., Zefirov N.S.* Modeling of the relationships between the structure of O-phosphorylated oximes and their anticholinesterase activity and selectivity using molecular field topology analysis (MFTA) // *Dokl. Biochem. Biophys.* – 2008. – V. 418, No 1. – P. 47–51.
12. *Makhaeva G.F., Aksinenko A.Y., Sokolov V.B., Serebryakova O.G., Richardson R.J.* Synthesis of organophosphates with fluorine-containing leaving groups as serine esterase inhibitors with potential for Alzheimer disease therapeutics // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19, No 19. – P. 5528–5530.
13. *Cummings J.L.* Cholinesterase Inhibitors: A new class of psychotropic compounds // *Am. J. Psychiatry*. – 2000 – V. 157, No 1. – P. 4–15.

14. *Taylor P.* Development of acetylcholinesterase inhibitors in the therapy of Alzheimer's disease // *Neurology*. – 1998. – V. 51, Suppl. 1. – P. S30–S35.
15. *Аюпов Р.Х., Акберова Н.И., Тарасов Д.С.* Докинг производных пиридоксина в активном центре холинэстераз // *Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки*. – 2011. – Т. 153, кн. 3. – С. 107–118.
16. *Стрельник А.Д.* Синтез и биологическая активность некоторых производных пиридоксина: Дис. ... канд. хим. наук. – Казань, 2010. – 128 с.
17. Protein Data Banka. – URL: <http://www.rcsb.org>: 2JEY, свободный.
18. *Granovsky A.A.* Firefly version 7.1.G. – URL: [www http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html](http://www.classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html), свободный.
19. Python 2.6. – URL: <http://www.python.org>, свободный.
20. Chemcraft 1.5. – URL: <http://www.chemcraftprog.com>, свободный.
21. *Яковлев В.А., Волкова Р.И.* Исследование активных центров холинэстераз с помощью фосфорорганических ингибиторов // *Докл. АН СССР*. – 1962. – Т. 146, № 1. – С. 217–220.
22. *Shafferman A., Barak D., Stein D., Kronman C., Velan B., Greig N.H., Ordentlich A.* Flexibility versus “rigidity” of the functional architecture of AchE active center // *Chem. Biol. Interact.* – 2008. – V. 175, No 1–3. – P. 166–172.
23. *Xu Y., Colletier J.-P., Weik M., Jiang H., Moulton J., Silman I., Sussman J.L.* Flexibility of aromatic residues in the active-site gorge of acetylcholinesterase: X-ray versus molecular dynamics // *Biophys. J.* – 2008. – V. 95, No 5. – P. 2500–2511.

Поступила в редакцию  
19.03.12

---

**Аюпов Рустам Хасанович** – студент кафедры биохимии Казанского (Приволжского) федерального университета.

**Акберова Наталья Ивановна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии Казанского (Приволжского) федерального университета.

E-mail: [nakberov@ksu.ru](mailto:nakberov@ksu.ru)

**Тарасов Денис Станиславович** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Казанского филиала Межведомственного суперкомпьютерного центра РАН.